

DE



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 239/54, C12P 7/62, 13/02		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/08152
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. März 1997 (06.03.97)	
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03826		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 30. August 1996 (30.08.96)			
(30) Prioritätsdaten: 2474/95 31. August 1995 (31.08.95) CH			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LONZA AG [CH/CH]; (Geschäftsleitung: 4002 Basel), CH-3945 Gampel (CH).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Beat [CH/CH]; Bachweg, CH-3937 Baltschieder (CH). KIENER, Andreas [CH/CH]; Meisenweg 5, CH-3930 Visp (CH). McGAR-RITY, John [IE/CH]; Bäziweg 45, CH-3902 Glis (CH).			
(74) Anwälte: WEINHOLD, Peter, Siegfriedstrasse 8, D-80803 München (DE) usw.		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	

(54) Title: **METHOD OF PRODUCING DIHYDROXYPYRIMIDINE DERIVATIVES**

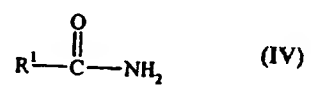
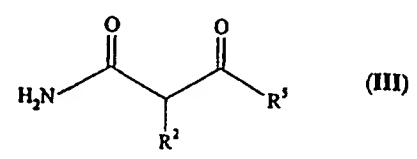
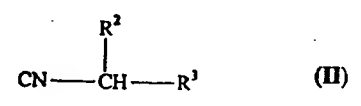
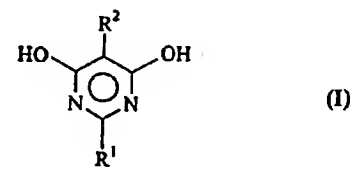
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIHYDROXYPYRIMIDIN-DERIVATEN**

(57) Abstract

The invention concerns a novel method of producing dihydroxypyrimidine derivatives of general formula (I), in which R¹ and R² are identical or different and designate a hydrogen atom, a C₁ - C₄ alkyl group or an aryl group. In the first step, as a substrate, a compound of general formula (II), in which R² has the above meaning and R³ designates -CN or COOR⁴, R⁴ being a C₁ - C₄ alkyl group, is converted by microorganisms of the *Rhodococcus* species into a malonic acid derivative of general formula (III), in which R² has the above meaning and R⁵ designates a C₁ - C₄ alkoxy group or -NH₂, and this derivative is then cyclized in the second step with a carboxylic acid amide of general formula (IV), in which R¹ has the above meaning, in the presence of a base to form an end product according to formula (I).

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), worin R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeuten. Dabei wird in der ersten Stufe als Substrat eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), worin R² die genannte Bedeutung hat und R³ -CN oder COOR⁴ bedeutet, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, mittels Mikroorganismen der Gattung *Rhodococcus* in ein Malonsäurederivat der allgemeinen Formel (III), worin R² die genannte Bedeutung hat und R⁵ eine C₁-C₄-Alkoxygruppe oder -NH₂ bedeutet, umgesetzt und dieses dann in der zweiten Stufe mit einem Carbonsäureamid der allgemeinen Formel (IV), worin R¹ die genannte Bedeutung hat, in Gegenwart einer Base zum Endprodukt gemäss Formel (I) cyclisiert.



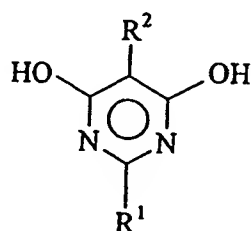
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

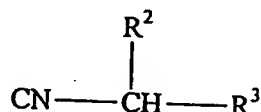
Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin-Derivaten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel



I

worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, Aryl- oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



II

worin R^2 die genannte Bedeutung hat und R^3 $-CN$ oder $COOR^4$ bedeutet, worin R^4 eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist.

15 Dihydroxypyrimidin ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Insektiziden wie z. B. zur Herstellung von 4,6-Pyrimidin-diyl-bis-(thiono)(thiol)-phosphor(phosphon)-säureestern (DE 25 23 324).

20 Bisher sind mehrere Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin bzw. deren Derivaten bekannt.

Bekannt ist beispielsweise die Herstellung von Dihydroxypyrimidin, ausgehend von Malonsäurediamid (DE-PS 12 00 308). Dabei wird Malonsäurediamid mit Formamid in Gegenwart von Natriumethanolat zum Dihydroxypyrimidin cyclisiert.

25 Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass das Edukt Malonsäurediamid relativ kostspielig ist.

D. J. Brown (J. Chem. Soc., 1956, S. 2312 - 2314) beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin, ausgehend von Malonsäurediamid. Dabei wird Malonsäurediamid in Gegenwart von Natriumethoxid und Ethylformiat zum Dihydroxypyrimidin cyclisiert. Dieses Verfahren hat zum einen den Nachteil, dass Dihydroxypyrimidin nur in

mässiger Ausbeute erhalten wird. Zum anderen ist, wie bereits oben beschrieben, das Edukt Malonsäurediamid relativ kostspielig.

Die JP-4260 umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin durch Reaktion von Malonat mit Formamid in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxids. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, dass das Formamid in grossem Überschuss verwendet werden muss.

Die US-PS 17 66 748 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-4,6-dihydroxypyrimidinen, ausgehend von Malonsäurediethylester. Dabei wird Malonsäurediethylester in Gegenwart eines Amidins einer Arylcarbonsäure zum entsprechenden Produkt cyclisiert. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass die entsprechenden Amidine sehr kostspielig sind.

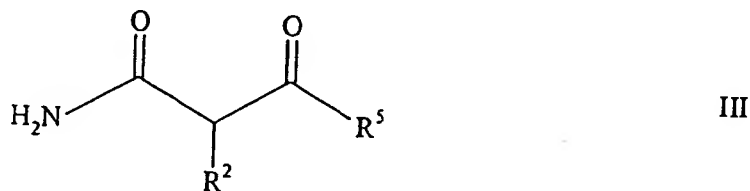
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, ein wirtschaftlicheres und ökologisch günstigeres Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidinderivaten zur Verfügung zu stellen, wobei Dihydroxypyrimidin in guter Ausbeute und Reinheit isoliert werden kann.

Diese Aufgabe wurde mit dem erfindungsgemässen Verfahren gemäss Anspruch 1 gelöst.

In der ersten Verfahrensstufe wird als Substrat eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^2 und R^3 die genannte Bedeutung haben, mittels Mikroorganismen der Gattung *Rhodococcus* in ein Malonsäurederivat der allgemeinen Formel



worin R^2 die genannte Bedeutung hat und R^5 eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe oder NH_2 bedeutet, umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II wie Cyanessigsäuremethyl- oder -ethylester sind käufliche Verbindungen.

5 Zweckmässig wird die erste Stufe mit Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus rhodochrous*, *Rhodococcus sp.* 5 - 6 oder *Rhodococcus equi*, vorzugsweise mit Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus sp.* 5 - 6 (FERM BP-687), *Rhodococcus rhodochrous* J1 (FERM BP-1478) oder mit Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus equi* TG328 (FERM BP-3791 bzw. DSM 6710), durchgeführt. Insbesondere wird die Umsetzung mittels Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus rhodochrous* (FERM BP- 1478) durchgeführt. Die 10 Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus sp.* 5 - 6, *Rhodococcus rhodochrous* J1 und *Rhodococcus equi* TG328 sind in der Literatur beschriebene Mikroorganismen. *Rhodococcus rhodochrous* J1 (FERM BP-1478) ist in der EP-B 307 928, *Rhodococcus sp.* 5 - 6 (FERM BP-687) in der EP-A 0 188 316 und *Rhodococcus equi* TG328 (FERM BP-3791) in der US-PS 5 258 305 ausführlich beschrieben.

15 Für das Verfahren ebenfalls geeignet sind die funktionell äquivalenten Varianten und Mutanten dieser Mikroorganismen. Unter "funktionell äquivalenten Varianten und Mutanten" werden Mikroorganismen verstanden, die im wesentlichen dieselben Eigenschaften und Funktionen wie die Ursprungsmikroorganismen besitzen. Derartige Varianten und Mutanten können zufällig z. 20 B. durch UV-Bestrahlung gebildet werden.

Üblicherweise werden die Mikroorganismen vor der eigentlichen Biotransformation entsprechend der EP-B 307 928 kultiviert (angezüchtet) und die wirksamen Enzyme induziert. Vorzugsweise erfolgt die Biotransformation mit, auf fachmännisch übliche Weise, 25 immobilisierten Mikroorganismen-Zellen.

Zweckmässig wird die Biotransformation in einem pH-Bereich von 3 bis 7 vorzugsweise in einem pH-Bereich von 4 bis 6 durchgeführt.

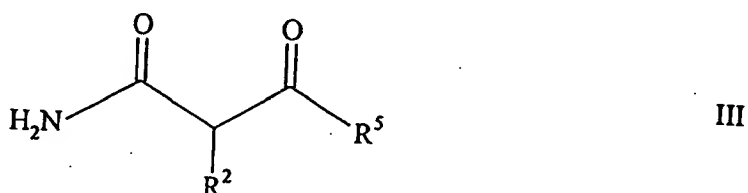
30 Die Biotransformation kann bei einer Temperatur von 0 bis 30 °C, vorzugsweise von 3 bis 20 °C durchgeführt werden.

Als Substrate werden Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet, worin R² ein Wasserstoffatom, Aryl- oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe und R³ -CN oder COOR⁴ bedeutet, 35 worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist. Als C₁-C₄-Alkylgruppe kann Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl-, i-Butyl- oder t-Butyl-, verwendet werden. Als Aryl- kann beispielsweise

Phenyl-, substituiert oder unsubstituiert, oder Naphtyl- verwendet werden. Vorzugsweise bedeutet R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 Methyl-, Ethyl-, i-Propyl- oder -CN.

Nach einer üblichen Umsetzungszeit von 1 bis 100 h können die gebildeten Amide auf einfache Weise z. B. durch Abtrennen von Wasser isoliert werden.

In der zweiten Verfahrensstufe wird das Malonsäurederivat der allgemeinen Formel



mit einem Carbonsäureamid der allgemeinen Formel



in Gegenwart einer Base zum Endprodukt gemäss Formel I cyclisiert.

Rest R^5 bedeutet eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe wie Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy-, i-Butoxy-, t-Butoxy- oder $-\text{NH}_2$. Vorzugsweise bedeutet R^5 Methoxy- oder Ethoxy-. Rest R^2 hat die bereits beschriebene Definition.

Rest R^1 bedeutet entweder C_1 - C_4 -Alkyl- wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl-, t-Butyl-, i-Butyl- oder ein Wasserstoffatom. Vorzugsweise bedeutet R^1 ein Wasserstoffatom.

Zweckmässig wird das Carbonsäureamid in einem Verhältnis von 2 bis 8 mol pro mol Malonsäurederivat, vorzugsweise in einem Verhältnis von 2 bis 3 mol verwendet.

Als Base wird zweckmässig ein Alkalimetallalkoholat wie Natrium- oder Kalium-methanolat, -ethanolat, -propanolat, -butanolat, i-butanolat, t-butanolat, amylat- oder i-amylat verwendet. Vorzugsweise wird Natriummethanolat verwendet.

Die Konzentration der Base kann in einem Bereich von 2 bis 6 mol pro mol Malonsäurederivat, vorzugsweise in einem Bereich von 3 bis 4 mol variieren.

Als Lösungsmittel können für die zweite Stufe polare Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol verwendet werden, vorzugsweise wird Methanol verwendet.

5 Zweckmässig wird die zweite Stufe bei einer Temperatur von 30 °C bis zur Rückflusstemperatur des entsprechenden Lösungsmittels, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des entsprechenden Lösungsmittels, durchgeführt.

10 Nach einer weiteren Umsetzungszeit von 1 bis 6 h kann das Dihydroxypyrimidinderivat der Formel I durch übliche Aufarbeitungsmethoden isoliert werden.

Beispiele

15 Beispiel 1

Herstellung von Malonsäure-monoamid-monoester (Carbamoyl-essigsäure-ester) aus Cyanessigsäuremethylester, Cyanessigsäureethylester und Cyanessigsäureisoproylester

20 In ein Glasgefäss, welches mit einem Magnetrührer ausgerüstet war, wurden 200 ml Wasser, 0,62 g J1 Biomasse (FERM BP-1478) (berechnet als Trockengewicht) und 50 g des entsprechenden Cyanessigsäure-esters bei Raumtemperatur während 16 Std inkubiert. Der pH-Wert lag etwa bei 5. Mittels GC-Analytik konnte zu diesem Zeitpunkt kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Die Biomasse wurde abfiltriert und das Wasser vom Produkt unter reduziertem Druck entfernt. Spuren von Wasser wurden danach durch Zugabe von Toluol zum Rückstand azeotrop entfernt. Die isolierte Ausbeute betrug >90% und die Reinheit der gebildeten Carbamoyl-essigsäure-ester betrug nach GC >95%. Carbamoyl-essigsäure-isoproylester präzipitierte unter diesen Bedingungen während der Biotransformation aus wässriger Lösung. In diesem Falle wurde die Suspension zuerst auf 50 °C erwärmt, um den Isoproylester in Lösung zu bringen, bevor die Biomasse abfiltriert wurde.

Beispiel 2**Einfluss des pH-Wertes auf die Umsetzung von Cyanessigsäuremethylester zu Carbamoylessigsäuremethylester.**

- 5 Für die Versuche wurde ein 1 l Applikon Fermenter verwendet. Der Biotransformationsansatz enthielt 200 g Cyanessigsäuremethylester, 800 ml Wasser und 1,2 g J1 Biomasse (FERM BP-687) (berechnet als Trockengewicht). Das Gefäß wurde mit 200 UpM gerührt und die Temperatur betrug 12 °C - 17 °C. Die Umsetzung wurde nach 16 h abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt konnte mittels GC-Analytik kein Ausgangsmaterial nachgewiesen werden.
- 10 Der pH-Wert wurde im Ansatz A nicht konstant gehalten und fiel von einem Anfangswert von 5,7 auf 4,7 am Ende der Reaktion.
- Im Ansatz B wurde der pH während der gesamten Reaktionszeit auf einen Wert von 8,0 konstant gehalten. Dazu wurde 30%-NaOH-Lösung verwendet.
- Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben.
- 15 Mittels Titration konnte sowohl in Ansatz A als auch in Ansatz B eine signifikante Menge an Carbamoylessigsäuremethylester nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Ansatz B war jedoch das Produkt in Ansatz A wesentlich reiner.

20

Beispiel 3**Umsetzung von Malonsäuredinitril zu Malonsäurediamid mit J1 Biomasse (FERM BP-1478)**

- 25 In ein Glasgefäß, welches mit einem Magnetrührer ausgerüstet war, wurde 90 ml Wasser, 0,3 g J1 Biomasse (berechnet als Trockengewicht) und 10 g Malonsäuredinitril bei Raumtemperatur während 6 h inkubiert. Mittels GC-Analytik konnte zu diesem Zeitpunkt kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Malonsäurediamid präzipitierte unter diesen Bedingungen während der Biotransformation aus wässriger Lösung. Die Suspension wurde auf 50 °C erwärmt, um
- 30 das Produkt in Lösung zu bringen, bevor die Biomasse abfiltriert wurde.
- Das Wasser wurde vom Produkt unter reduziertem Druck entfernt. Die isolierte Ausbeute betrug >90% und die Reinheit des gebildeten Malonsäurediamide betrug >95% (GC).

Beispiel 4

Herstellung von Dihydroxypyrimidin ($R^1 = R^2 = H$)

Formamid (26,43 g; 575 mmol) wurde zu Natriummethylat Lösung (157,56 g; 875 mmol) bei
5 Raumtemperatur während 5 Minuten zugefügt, wobei sich die Lösung auf 28 °C erwärmte. Die
Lösung wurde auf Rückfluss (64 °C) erhitzt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Zu
dieser 64 °C warmen Lösung tropfte man während 60 min Malonsäuremonoamidmonoester, in
30 ml Methanol gelöst, zu. Dabei entstand allmählich eine farblose Suspension. Man kochte die
leicht rührbare Suspension 3 h unter Rückfluss und kühlte anschliessend auf Raumtemperatur
10 ab. Man fügte 125 ml Wasser so zu, dass die Temperatur ca 25 °C betrug. Am Ende der Zugabe
erhielt man eine leicht gelbe Lösung. Man stellte den pH auf 4,0 mit der Zugabe von 82,0 g
konz. HCl-Lösung (die Temperatur lag zwischen 25 und 30 °C) ein. Die Suspension liess man
15 min bei Raumtemperatur rühren, filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab und wusch 2mal
mit 45 ml Wasser tüchtig nach. Der hellgelbe Feststoff wurde im Vakuumtrockenschrank bei
60 °C während 24 h getrocknet. Es wurden 22,67 g (Gehalt 97,0% nach HPLC), entsprechend
einer Ausbeute von 78,5% erhalten.

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{) } \delta$:

5,22 (s, 1H);

8,05 (s, 1H);

11,5 - 12,2 (s, br, 2H).

 $^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6\text{) } \delta$:

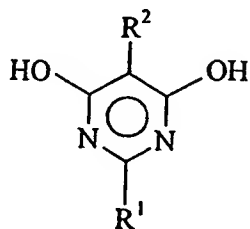
89,99;

149,90;

166,17.

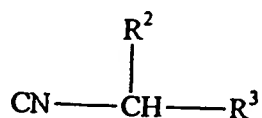
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Dihydroxypyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel



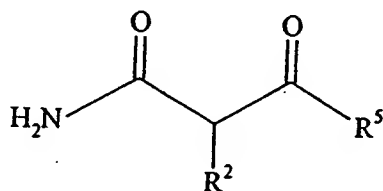
I

worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man in der ersten Stufe als Substrat eine Verbindung der allgemeinen Formel



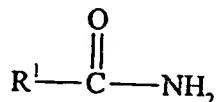
II

worin R^2 die genannte Bedeutung hat und R^3 $-\text{CN}$ oder COOR^4 bedeutet, worin R^4 eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist, mittels Mikroorganismen der Gattung *Rhodococcus* in ein Malonsäurederivat der allgemeinen Formel



III

worin R^2 die genannte Bedeutung hat und R^5 eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe oder $-\text{NH}_2$ bedeutet, umsetzt und dieses in der zweiten Stufe mit einem Carbonsäureamid der allgemeinen Formel

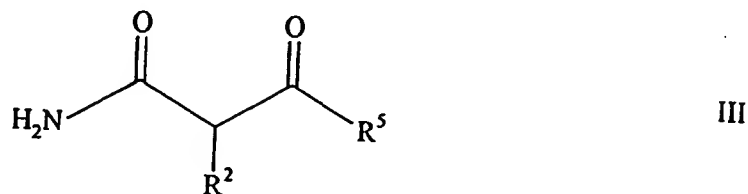


IV

worin R^1 die genannte Bedeutung hat in Gegenwart einer Base zum Endprodukt gemäss Formel I cyclisiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der ersten Stufe mittels Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus rhodochrous* oder mit deren funktionell äquivalenten Varianten und Mutanten durchführt.
- 5 3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der ersten Stufe mittels immobilisierten Mikroorganismen der Spezies *Rhodococcus rhodochrous* oder mit deren funktionell äquivalenten Varianten und Mutanten durchführt.
- 10 4. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der ersten Stufe bei einem pH von 3 bis 7 und einer Temperatur von 0 bis 30 °C durchführt.
- 15 5. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man in der ersten Stufe als Verbindung der allgemeinen Formel II Cyanessigsäuremethyl-, Cyanessigsäureethyl-, Cyanessigsäureisopropylester oder Malonsäuredinitril verwendet.
- 20 6. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in der zweiten Stufe als Malonsäurederivat Malonsäuremonoamidmonomethyl- oder Malonsäuremonoamidmonoethylester verwendet.
- 25 7. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man in der zweiten Stufe als Carbonsäureamid Formamid verwendet.
8. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man in der zweiten Stufe als Base ein Alkalimetallalkoholat verwendet.
- 30 9. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die zweite Stufe bei einer Temperatur von 30 °C bis zur Rückflusstemperatur des entsprechenden Lösungsmittels durchführt.

10. Verfahren zur Herstellung von Malonsäurederivaten der allgemeinen Formel



- 5 worin R^2 und R^5 die genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 10 worin R^2 und R^3 die genannte Bedeutung hat, mittels Mikroorganismen der Gattung *Rhodococcus* in das Malonsäurederivat der allgemeinen Formel III überführt.

11. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 30 °C und bei einem pH von 3 bis 7 durchführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns I Application No.
PCT/EP 96/03826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D239/54 C12P7/62 C12P13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR,A,1 424 940 (KYOWA HAKKO KOGYO) 6 December 1965 see page 1 - page 3 ---	1,2,4, 6-9
Y	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, no. 448, 1956, LETCHWORTH GB, pages 2313-2314, XP002020558 D.J.BROWN: "PYRIMIDINE REACTIONS.PART 1, FROM MALONDIAMIDE." cited in the application see page 2312 - page 2313 --- -/--	1,2,4, 6-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 1996

Date of mailing of the international search report

17.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: 1 Application No
PCT/EP 96/03826

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 3, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 29899y, page 794; XP002020559 see abstract	1,2,4, 6-9
Y	& JP,A,06 256 278 (NISSAN CHEMICAL IND.) 13 September 1994	1,2,4, 6-9
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 3, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 31412y, page 704; XP002020560 see abstract	1,2,4, 6-9
Y	& JP,A,00 799 983 (NIPPON KAYAKU) 18 April 1995 -----	1,2,4, 6-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interns 1 Application No
PCT/EP 96/03826

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-1424940	31-03-66	DE-A- 1570017	19-03-70
		GB-A- 1092144	
		US-A- 3306900	28-02-67

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichen
PCT/EP 96/03826

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D239/54 C12P7/62 C12P13/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FR,A,1 424 940 (KYOWA HAKKO KOGYO) 6.Dezember 1965 siehe Seite 1 - Seite 3 ---	1,2,4, 6-9
Y	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Nr. 448, 1956, LETCHWORTH GB, Seiten 2313-2314, XP002020558 D.J.BROWN: "PYRIMIDINE REACTIONS.PART 1, FROM MALONDIAMIDE." in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2312 - Seite 2313 --- -/--	1,2,4, 6-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9.Dezember 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.12.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichens
PCT/EP 96/03826

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 3, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 29899y, Seite 794; XP002020559 siehe Zusammenfassung & JP,A,06 256 278 (NISSAN CHEMICAL IND.) 13.September 1994	1,2,4, 6-9
Y	---	1,2,4, 6-9
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 3, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 31412y, Seite 704; XP002020560 siehe Zusammenfassung & JP,A,00 799 983 (NIPPON KAYAKU) 18.April 1995	1,2,4, 6-9
Y	-----	1,2,4, 6-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 96/03826

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-1424940	31-03-66	DE-A- 1570017	19-03-70
		GB-A- 1092144	
		US-A- 3306900	28-02-67
